

# Utjecaj hormonskog djelovanja štitne žlijezde na plodnost žena

---

**Dorešić, Klara**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2024**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:977783>

*Rights / Prava:* [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-07-14**



*Repository / Repozitorij:*

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
Medicinski fakultet

Klara Dorešić

**Utjecaj hormonskog djelovanja štitne žlijezde na plodnost žena**

Diplomski rad



Zagreb, 2024.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Katedri za ginekologiju i opstetriciju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, na Zavodu za humanu reprodukciju s dnevnom bolnicom za medicinski pomognutu oplodnju Klinike za ženske bolesti i porode KB Merkur, pod vodstvom doc. dr. sc. Doroteje Pavan - Jukić, dr. med. i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2023./2024.

## **Popis i objašnjenje kratica korištenih u radu**

AMH – anti Müllerov hormon

anti – Tg – protutijela usmjerena na tireoglobulin

anti - TPO – protutijela usmjerena na tireoidnu peroksidazu

ATA – Američko udruženje za štitnu žlijezdu

CC – klomifen citrat

DIT - dijodtirozin

ESHRA - Europsko društvo za humanu reprodukciju i embriologiju (eng. European Society of Human Reproduction and Embryology)

EUROSTAT – Statistički ured Europske Unije

Fe - željezo

FSH – folikulostimulirajući hormon

FT3 – slobodna frakcija trijodtironina

FT4 – slobodna frakcija tiroksina

GnRH – gonadotropin – oslobađajući hormon

HCG – humani korionski gonadotropin

hPL – humani placentalni laktogen

HPO - hipotalamusno – hipofizno – ovarijska os

HPT – hipotalamusno – hipofizno – tireoidna os

IGF – inzulinu – sličan faktor rasta (eng. Insulin – like Growth Factor)

IL – 10 – interleukin 10

L – tiroksin - levotiroksin

LH – luteinizirajući hormon

MIT – monojodtirozin

NIS – Na<sup>+</sup>/ I<sup>-</sup> kotransporter – natrij - jodidni kotransporter ili simporter

NOS2 – sintaza dušikova oksida 2

PRL – prolaktin

Se - selen

SHBG – globulin koji veže spolne hormone (eng. Sex Hormone Binding Globulin)

SZO – Svjetska zdravstvena organizacija

T3 – trijodtironin

T4 – tetrajodtironin ili tiroksin

TBG – tiroksin – vezajući globulin

TBPA – tiroksin – vezajući prealbumin

TNF -  $\alpha$  – faktor tumorske nekroze  $\alpha$

TPO – tireoidna peroksidaza

TRH – tireotropin – oslobađajući hormon

Trab – protutijelo usmjereno na receptore TSH-a

TSH – tireostimulirajući hormon

TT3 – ukupni trijodtironin

TT4 – ukupni tiroksin

UN – Ujedinjeni Narodi

VEGF - čimbenika rasta vaskularnog endotela (eng. Vascular Endothelial Growth Factor)

# Sadržaj

## Sažetak

## Summary

<b>1. Uvod</b> .....	1
<b>2. Plodnost</b> .....	2
<b>2.1. Definicija i pojmovi</b> .....	2
<b>2.2. Fiziologija</b> .....	2
<b>2.2.1. Menstrualni ciklus</b> .....	2
<b>2.2.2. Hipotalamusno – hipofizno – ovarijska os</b> .....	4
<b>2.3. Epidemiologija</b> .....	5
<b>3. Neplodnost</b> .....	7
<b>3.1. Definicija i pojmovi</b> .....	7
<b>3.2. Epidemiologija neplodnosti</b> .....	7
<b>3.3. Etiologija neplodnosti</b> .....	8
<b>4. Štitna žlijezda</b> .....	9
<b>4.1. Anatomija štitne žlijezde</b> .....	9
<b>4.2. Fiziologija štitne žlijezde</b> .....	9
<b>4.2.1. Proizvodnja hormona</b> .....	9
<b>4.2.2. Hipotalamusno – hipofizno – tireoidna os</b> .....	10
<b>4.3. Važnost hormona štitne žlijezde u reproduktivnom zdravlju žena</b> .....	11
<b>4.3.1 Izravni učinci tireoidnih hormona na reproduktivni sustav žena</b> .....	11
<b>4.3.2. Neizravni učinci tireoidnih hormona na reproduktivni sustav žena</b> .....	12
<b>5. Metode dijagnosticiranja poremećaja štitne žlijezde</b> .....	13
<b>5.1. Klinička procjena</b> .....	13
<b>5.2. Laboratorijske metode</b> .....	13
<b>5.3. Ultrazvučne metode</b> .....	14
<b>6. Utjecaj štitne žlijezde na plodnost žena</b> .....	15
<b>6.1. Klinički utjecaj</b> .....	15
<b>6.2. Hormonski disbalans</b> .....	15
<b>6.2.1. Utjecaj hipotireoze na plodnost žena</b> .....	15
<b>6.2.2. Utjecaj hipertireoze na plodnost žena</b> .....	17

6.3. Utjecaj štitne žlijezde na trudnoću i dijete .....	17
7. Intervencije za poboljšanje plodnosti u pacijentica s poremećajima rada štitne žlijezde	19
7.1. Prehrana i dodaci prehrani.....	19
7.2. Farmakološke mogućnosti liječenja .....	20
7.2.1 Izazovi u farmakološkom liječenju pacijentica .....	22
8. Zaključak .....	24
9. Zahvale .....	25
10. Literatura.....	26
11. Životopis.....	31

## Sažetak

### Utjecaj hormonskog djelovanja štitne žlijezde na plodnost žena

Klara Dorešić

Plodnost žena je fundamentalna sposobnost ostvarivanja trudnoće, a predstavlja temelj postojanja naše vrste. Na plodnost utječu mnogi čimbenici koje proizlaze iz organizma, ali i iz okoliša. Utjecaj hormonskog djelovanja štitne žlijezde na plodnost žena predstavlja složenu temu koja zahtijeva pažljivo promatranje i razumijevanje. Hormoni štitne žlijezde igraju ključnu ulogu u regulaciji reproduktivnog sustava žena, što uključuje menstrualni ciklus, ovulaciju i održavanje trudnoće. Njihov utjecaj može biti izravni, djelujući na tkivo reproduktivnog sustava, i neizravni, putem učinka na održavanje hormonske ravnoteže potrebne za začeće i zdrav razvoj fetusa. Prisutnost osnovnih bolesti može predstavljati veliki problem u pokušaju začeća. Najčešći poremećaji štitne žlijezde uključuju hipotireozu ili smanjenu aktivnost i hipertireozu ili povećanu aktivnost. Nedostatak i višak hormona štitnjače povezani su s nepravilnostima u menstrualnom ciklusu i komplikacijama tijekom trudnoće. Hipotireoza dodatno može utjecati na ovulaciju. Autoimune bolesti, koje su često u podlozi ovih poremećaja, dodatno pogoršavaju kliničko stanje. Mogu dovesti do ozbiljnih komplikacija, poput primarne ovarijske insuficijencije. U slučajevima neobjašnjene neplodnosti važno je provjeriti funkciju štitne žlijezde dijagnostičkim testovima, uz početnu kliničku procjenu. Laboratorijski testovi pružaju važne informacije o vrsti poremećaja štitne žlijezde te imaju ključnu ulogu u usmjeravanju daljnjih dijagnostičkih postupaka. Terapija neplodnosti u ovih žena temelji se na liječenju osnovne bolesti. Ukoliko i dalje preostaju problemi sa začećem, ostale terapijske mogućnosti su dostupne. One uključuju farmakološku indukciju ovulacije i postupke medicinski pomognute oplodnje. Integrirani pristup zdravstvenoj skrbi, koji obuhvaća suradnju endokrinologa i ginekologa, ključan je za očuvanje i poboljšanje reproduktivnog zdravlja žena s ovim složenim medicinskim stanjem. Unatoč velikim naprecima u ovom području, razumijevanje utjecaja hormona štitne žlijezde na plodnost žena zahtijeva dublju analizu zbog kompleksnosti ovog procesa.

Ključne riječi: plodnost, štitna žlijezda, hipertireoza, hipotireoza



## Summary

### **The impact of thyroid hormone activity on women's fertility**

Klara Dorešić

Female fertility, the fundamental ability to achieve pregnancy, is the foundation of our species' existence. Many factors influence fertility, originating from both the body and the environment. The impact of thyroid hormone function on female fertility is a complex topic that requires careful observation and understanding. Thyroid hormones play a crucial role in regulating the female reproductive system, including the menstrual cycle, ovulation, and maintaining pregnancy. Their impact can be direct, affecting the reproductive system tissues, and indirect, by maintaining the hormonal balance necessary for conception and the healthy development of the fetus. The presence of underlying diseases can pose significant challenges in attempts to conceive. The most common thyroid disorders include hypothyroidism, or reduced activity, and hyperthyroidism, or increased activity. A deficiency or excess of thyroid hormones is associated with irregularities in the menstrual cycle and complications during pregnancy. Additionally, hypothyroidism can negatively impact ovulation. Autoimmune diseases, which often underlie these disorders, further exacerbate the clinical condition. They can lead to serious complications, such as primary ovarian insufficiency. In cases of unexplained infertility, it is important to check thyroid function through diagnostic tests, following an initial clinical assessment. Laboratory tests provide essential information about the type of thyroid disorder and play a key role in guiding further diagnostic procedures. The treatment of infertility in these women is based on treating the underlying disease. If conception problems persist, other therapeutic options are available, including pharmacological induction of ovulation and medically assisted reproduction techniques. An integrated approach to healthcare, involving collaboration between endocrinologists and gynecologists, is crucial for preserving and improving the reproductive health of women with this complex medical condition. Despite significant advances in this field, understanding the impact of thyroid hormones on female fertility requires deeper analysis due to the complexity of this process.

Key words: fertility, thyroid gland, hyperthyroidism, hypothyroidism

## 1. Uvod

Ostvarivanje potomstva je temelj ne samo našeg postojanja, već i postojanja svih živih bića na Zemlji. Stoga je od velike važnosti razumjeti pozadinu plodnosti i neplodnosti te ulagati u istraživanje raznih čimbenika i poremećaja koji na njih utječu. Iako su postignuti značajni napreci u otkrivanju tih čimbenika, zbog njihove složene prirode i raznolikosti uzroka potrebna su daljnja istraživanja i dublje razumijevanje ovog problema.

Neplodnost predstavlja veliki javnozdravstveni i demografski problem koji zahvaća milijune ljudi diljem svijeta (1). Poteškoće s začećem imaju negativan utjecaj ne samo na zajednicu, već i na pojedince, a osobito na žene. Novija istraživanja pokazuju da neplodnost nosi sa sobom negativne psihosocijalne posljedice te može biti faktor rizika za razvoj psihijatrijskih poremećaja kod žena, poput depresije i anksioznosti (2). Sve veći porast neplodnosti danas najviše se pripisuje starijoj dobi majki u trenutku kada odluče ostvariti potomstvo (1). Promjene u stilu i načinu života, kao i usredotočenost na druge životne aspekte, dovele su do toga da se obitelj stavlja u drugi plan. Osim dobnih faktora majki, poznato je da na plodnost utječu razni regulatorni endokrini i imunosni čimbenici. Među tim čimbenicima, ističe se endokrini žlijezda štitnjača, koja ima značajan utjecaj na gotovo sve faze reprodukcije (3). Poremećaji štitne žlijezde značajno smanjuju vjerojatnost oplodnje, ali i kvalitetu ishoda začetog embrija (3). Na temelju tih spoznaja, u kliničkoj praksi posvećuje se sve više pažnje ulozi štitnjače u regulaciji reproduktivnog sustava. Time je provjera funkcije štitnjače postala standardni dio dijagnostičkog postupka za neplodnost kod žena, a i sve se više ulaže u istraživanje njezine cjelovite uloge u ženskom reproduktivnom sustavu.

## **2. Plodnost**

### **2.1. Definicija i pojmovi**

Plodnost ili fertilitet označava sposobnost ostvarivanja trudnoće (1). U kontekstu fertiliteta, važno je također spomenuti i pojmove fekunditeta i fekundabilnosti.

Fekunditet predstavlja potencijalnu plodnost žene, odnosno njezin biološki kapacitet za ostvarivanjem potomstva, bez obzira na njezinu želju za začecem (4). Ova mjera odnosi se na vjerojatnost rađanja živog djeteta u jednom menstrualnom ciklusu. Nemoguće ju je točno izračunati, već se može samo procijeniti putem analize hormonskog profila žene, ocjenom kvalitete menstrualnog ciklusa te mjerenjem biomarkera folikularne rezerve, poput anti Müllerovog hormona (4,5).

Nasuprot tome, fekundabilnost označava vjerojatnost začeca u jednom mjesecu, odnosno tijekom jednog menstrualnog ciklusa (6). Za razliku od fekunditeta, ova se veličina može precizno izračunati i predstavlja koristan statistički pokazatelj pri uspoređivanju dobnih ili demografskih grupa.

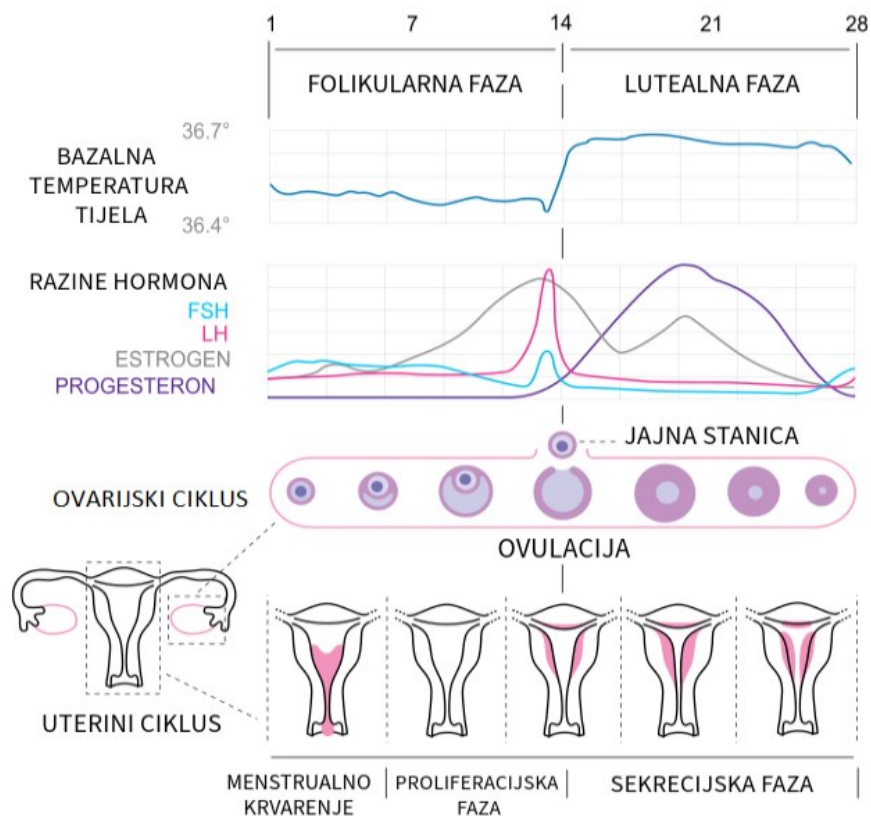
### **2.2. Fiziologija**

#### **2.2.1. Menstrualni ciklus**

Ženski reproduktivni sustav obuhvaća vanjske i unutarnje organe koji su ključni za fiziološke procese menstruacije i razmnožavanja. Reproductivno razdoblje žene proteže se od menarhe, odnosno pojave prve menstruacije, do menopauze, koja označava izostanak menstruacije 12 mjeseci ili dulje (7). Tijekom embrionalnog razvoja, između ostalog, formiraju se i ženske spolne stanice ili oocite u jajnicima iz zametnih stanica. Zaustavljene su u profazi I mejoze i ostaju neaktivne sve do pojave menarhe (7). Okružene su granulosa i teka stanicama te time čine kompletnu strukturu primordijalnih folikula. Predstavljaju temelj svakog menstrualnog ciklusa jer se tijekom ovulacije iz njihovog promijenjenog oblika oslobađa jajna stanica, koja zajedno s muškom spolnom stanicom čini osnovu za oplodnju i začecé.

Menstrualni ciklus može se podijeliti na folikularnu i lutealnu fazu, s ovulacijom kao prijelazom između njih (7). Duljina ciklusa je u većine žena otprilike 28 dana. Ona se može razlikovati na osnovi duljine folikularne faze, koja poprima različite vrijednosti u žena, dok je duljina lutealne faze u svih otprilike 14 dana. Folikularna faza menstrualnog ciklusa započinje menstrualnim

krvarenjem, do kojega dolazi uslijed pada serumskih razina ženskih spolnih hormona estradiola i progesterona (7). Izostanak utjecaja negativne povratne sprege ovih hormona na gonadotropin – oslobađajući hormon (GnRH) rezultira njegovim povećanim lučenjem. GnRH je hormon kojega luči hipotalamus te potiče lučenje folikulostimulirajućeg hormona (FSH) iz žlijezde hipofize. Taj hormon dalje stimulira razvoj nekoliko odabranih primordijalnih folikula (7). Njihov rast dovodi do daljnjeg povećanja koncentracije folikulostimulirajućeg hormona, ali i do rasta serumskih razina hormona estradiola. Porast estradiola uzrokuje zadebljanje endometrija ili sluznice maternice, zbog čega se ovaj dio folikularne faze prema promjenama na tkivu maternice naziva i proliferacijska. Pred kraj folikularne faze, jedan folikul postaje dominantan i nastavlja rasti, dok ostali podliježu atreziji i propadaju (7). Nakon postizanja kritične razine estradiola kojega proizvode granulosa stanice sada dominantnog, velikog folikula, dolazi do naglog porasta gonadotropina luteinizirajućeg hormona (LH). Iako estrogen u ranoj folikularnoj fazi djeluje putem negativne povratne sprege na lučenje LH hormona, nakon što prijeđe kritičnu razinu, ta povratna sprega postaje pozitivna, što rezultira naglim porastom koncentracije luteinizirajućeg hormona (8). Otprilike 36 sati nakon tog porasta folikul oslobađa oocitu što se naziva ovulacija (7). Sada jajna stanica započinje svoj put jajovodom prema maternici. Ovulacijom završava folikularna faza, a započinje lutealna. Lutealna faza dobila je ime po corpus luteum - u ili žutom tijelu, koje se formira od preostalog tkiva rupturiranog folikula. Stanice ovog tkiva sada oslobađaju steroidni hormon progesteron, koji osim što inhibira lučenje gonadotropina, priprema tkivo maternice za moguću implantaciju oplodene jajne stanice (7). Dolazi do povećanja vaskularne opskrbe i sekrecije mukoze endometrija (9). Zbog tih promjena u tkivu maternice, ova se faza također naziva i sekrecijskom fazom. Ukoliko dođe do oplodnje, nakon implantacije u endometrij, oplodena oocita otpušta hormon humani korionski gonadotropin (HCG). Ovaj hormon održava žuto tijelo i njegovo lučenje progesterona, ključnog hormona u trudnoći (7). Ako ipak ne dođe do oplodnje, oocita izlazi iz reproduktivnog sustava žene, a žuto tijelo propada. Nestanak corpus luteum - a uzrokuje nagli pad u koncentraciji estradiola i progesterona (9). Ovime cijeli ciklus u fiziološkom organizmu započinje ispočetka.



**Slika 1.** Shematski prikaz menstrualnog ciklusa (prema referenci 10).

### 2.2.2. Hipotalamusno – hipofizno – ovarijska os

Plodnost nije određena samo menstrualnim ciklusom, već i finom ravnotežom hormona koju regulira centralna moždana struktura – hipotalamus. Hipotalamus ostvaruje komunikaciju sa susjednom žlijezdom hipofizom na razini baze mozga te uz njezinu pomoć u ovarijima osigurava potrebne uvjete za pravilan menstrualni ciklus. Međutim, međudjelovanje hormona nije isključivo jednostrano, već hormoni koje luče jajnici povratno utječu na moždane strukture. U literaturi se ova povratna sprega naziva hipotalamusno – hipofizno – ovarijska endokrina os (HPO) (7). Početkom puberteta, iz hipotalamusa započinje lučenje gonadotropin – oslobađajućeg hormona (GnRH) u pulsatilnom obliku (9). Ovaj hormon posljedično potiče prednji režanj hipofize na lučenje hormona gonadotropina odnosno, folikulostimulirajućeg (FSH) i luteinizirajućeg hormona (LH). Nadalje, ovi hormoni utječu na folikule jajnika. LH hormon utječe na enzim kolesterol - dezmolazu u teka stanicama folikula, što rezultira proizvodnjom hormona progesterona i androstendiona (9). S druge strane, FSH hormon djeluje na granuloza stanice,

točnije enzim aromatazu koji se u njima nalazi (9). Nedugo nakon proizvodnje, androstendion prelazi u granulosa stanice gdje se pod utjecajem enzima aromataze pretvara u testosteron, a testosteron zatim u hormon estradiol. Hormoni progesteron i estradiol zauzvrat putem negativne povratne sprege utječu na lučenje gonadotropina. Dakle, pri povećanim koncentracijama ovih hormona dolazi do smanjenog lučenja FSH-a i LH-a, što rezultira njihovom smanjenom proizvodnjom u jajnicima. Međutim, netom prije ovulacije kada su koncentracije estradiola visoke, dolazi do iznimke: negativna povratna sprege postaje pozitivna. Sada dolazi do naglog porasta LH-a, što uzrokuje ovulaciju (9). Pored navedenih hormona, granulosa stanice proizvode još dva koja utječu na hipotalamusno – hipofizno – ovarijsku os. Oni se nazivaju inhibin i aktivin. Inhibin smanjuje, dok aktivin potiče lučenje FSH-a (9). Ovaj mehanizam omogućuje direktnu regulaciju količine hormona koji se proizvode u jajnicima.

### **2.3. Epidemiologija**

Plodnost i neplodnost zajednica utječu na rast ili pad populacije (1).

U grani medicinske statistike fertilitet se izražava veličinom stope fertiliteta. Dakle, stopa fertiliteta određene populacije predstavlja broj živorođene djece koje bi imala hipotetička skupina od 1000 žena, a izračunava se dijeljenjem ta dva broja (11).

Demografski trendovi variraju među različitim svjetskim regijama. Najveće stope fertiliteta zabilježene su u zemljama trećeg svijeta, dok su vrlo male stope uz sveopće starenje populacije prisutne u razvijenim zemljama (1,12).

Od 20. stoljeća primijećen je globalni trend smanjenja stope fertiliteta. Najveći apsolutni pad evidentiran je u zemljama u razvoju, gdje je stopa fertiliteta pala s prosječnih 6.71 u 1950. godini na današnjih 3.38 (1). Prema projekcijama Ujedinjenih naroda (UN), očekuje se daljnji pad stope fertiliteta na manje od 2 živorođene djece po ženi u svim regijama zemalja trećeg svijeta (1).

Zemlje i regije svijeta čije su stope fertiliteta sada ili u budućnosti manje od 2.1, odnosno manje od broja živorođene djece potrebnih za održavanje postojeće populacije, bilježit će smanjenje ukupnog stanovništva (13). Dakle, stopa fertiliteta jednaka 2.1 označava broj živorođene djece koji neće doprinijeti povećanju ukupnog broja stanovnika, već će samo spriječiti njegovu daljnje smanjenje. Prema podacima statističkog ureda Europske Unije (EUROSTAT) iz 2022. godine, prosječna stopa fertiliteta svih 27 zemalja članica iznosila je 1.46. Tada su najviše stope zabilježene

u Gruziji s 1.83, dok je Finska bila na posljednjem mjestu s 1.32. Republika Hrvatska se u 2022. godini nalazila na 17. mjestu sa stopom fertiliteta od 1.53 (14).

Uz pomoć veličine stope fertiliteta moguće je također usporediti plodnost između pojedinih dobi majki, računanjem za svaku odabranu grupu. Time je otkriveno smanjenje plodnosti žene od 4.5-7% već u dobi od 25-30 godina, te čak 90% smanjenje u dobi od 45 godina (1). Uz to, kasnija istraživanja su pokazala da odgađanje roditeljstva ne otežava samo začeće, već i povećava rizik od razvoja neplodnosti (1).

### **3. Neplodnost**

#### **3.1. Definicija i pojmovi**

Svjetska zdravstvena organizacija (SZO) definirala je neplodnost kao bolest karakteriziranu nemogućnošću začeća nakon 12 ili više mjeseci redovitih, nezaštićenih spolnih odnosa (15,16). Bitno je napomenuti da su redoviti spolni odnosi oni otprilike 2-3 puta na tjedan, posebno u vrijeme oko završetka posljednje menstruacije.

Od neplodnosti ili infertiliteta treba razlikovati sterilitet. Žene koje su infertilne mogu zanijeti, ali nisu u stanju iznijeti trudnoću do kraja i roditi živo dijete. S druge strane, sterilitet označava nemogućnost postizanja trudnoće kod para.

Oblici smanjene plodnosti kategoriziraju se pod pojmom subfertiliteta. U ovim skupinama žena, trudnoća je moguća i može se dogoditi u budućnosti, no zahtijeva više vremena u usporedbi s normalno plodnim parom (1).

Također, neplodnost se može podijeliti na primarnu i sekundarnu (1). Primarna neplodnost je prisutna u žena koje nikada nisu imale klinički potvrđenu trudnoću. S druge strane, sekundarna neplodnost se dijagnosticira kod žena koje su već imale barem jednu klinički potvrđenu trudnoću, ali su sada u nemogućnosti ponovno začeti (1).

#### **3.2. Epidemiologija neplodnosti**

Neplodnost zahvaća sveukupno oko 17.5% svjetske populacije (17). Procjenjuje se da je time obuhvaćeno više od 186 milijuna ljudi, s velikom većinom koncentriranom u zemljama u razvoju (1). Estimacija nedavnih istraživanja pokazuje da je otprilike 48.5 milijuna parova suočeno s neplodnošću, što predstavlja globalni izazov s kojim se susreće sve veći broj ljudi diljem svijeta (2).

Prevalencija neplodnosti značajno varira između razvijenih zemalja i zemalja u razvoju. Dok je otprilike svaki sedmi par u zapadnom svijetu suočen s neplodnošću, učestalost je veća u zemljama u razvoju gdje je jedan od četiri para pogođen ovim problemom (1). Neki dijelovi svijeta poput sub-saharske Afrike, Centralne i Istočne Europe, Bliskog Istoka te Centralne Azije, bilježe stope neplodnosti čak do 30% (1). Unatoč ovom visokom broju, neplodnost je u tim područjima i dalje vrlo zapostavljen problem. Uz to, u zajednicama područja Južne Azije i Bliskog Istoka često se



žene krive kao isključivi uzrok neplodnosti u parovima. Time su podložnije stigmatizaciji i nasilju unutar obitelji (2).

Zastupljenost neplodnosti razlikuje se i među spolovima. Prema nedavnim istraživanjima Svjetske zdravstvene organizacije, neplodnost žene je uzrok neplodnosti u 37% slučajeva, dok se kombinirana neplodnost muškaraca i žena javlja u 35% slučajeva (16). U Europi su najveće stope infertiliteta zabilježene u zemljama Istočne i Centralne Europe (1).

### **3.3. Etiologija neplodnosti**

Neplodnost para može biti uzrokovana neplodnošću žene, muškarca ili kombiniranom neplodnošću oboje partnera (2).

Infertilitet u muškaraca može proizaći iz nekompetentne spermatogeneze uslijed testikularnih poremećaja ili bolesti poput varikokele ili raka testisa, a rezultira poremećajima broja, morfologije ili motiliteta spermija. Također, neplodnost muškarca može biti uzrokovana poremećajima u provodnji sjemene tekućine duž muškog reproduktivnog sustava (2).

Najvažniji čimbenik rizika koji utječe na broj spermija je pušenje. Ono može oštetiti spermije na kromosomskoj razini i posljedično otežati ili spriječiti oplodnju oocite (2).

U podlozi neplodnosti žena najčešće su hormonski poremećaji koji utječu na ovulaciju i menstrualni ciklus te bolesti koje pogađaju anatomsku strukturu reproduktivnog sustava žene, odnosno jajnike, jajovode i maternicu (2). Poremećaji ovulacije smatraju se tipičnim uzrokom ženske neplodnosti te čine 25% svih etioloških uzroka (16).

Najvažniji čimbenici koji utječu na smanjenu plodnost u žena uključuju dob, prisutnost osnovne bolesti, životne navike poput pušenja i konzumacije alkohola te debljinu (2).

## **4. Štitna žlijezda**

### **4.1. Anatomija štitne žlijezde**

Štitna žlijezda ili štitnjača je endokrina žlijezda smještena u predjelu vrata. Točnije, nalazi se ispred tireoidne hrskavice, a svoje je ime dobila zbog oblika koji podsjeća na štit (18).

Štitnjača je građena od dva režnja povezana strukturom istmusa (19). Tkivo štitne žlijezde često prelazi preko istmusa, tvoreći tzv. piramidni režanj (20). Žlijezda je vrlo dobro prokrvljena, s opskrbom iz dviju superiornih i dviju inferiornih tireoidnih arterija. Inervirana je parasimpatičkim i simpatičkim vlaknima, koja su uglavnom uključena u regulaciju protoka krvi (20).

Štitna žlijezda je na histološkoj razini organizirana u strukturne i funkcionalne jedinice poznate kao folikuli (19). Vanjski dio folikula čine folikularne stanice ili tireociti, iz kojih se luče konačni hormonski proizvodi štitnjače u krvotok. U unutrašnjosti svakog folikula nalazi se koloid, želatinozna masa koja uglavnom sadrži molekule tireoglobulina (20). Važan je i prostor između folikula koji pruža potporu stanicama pomoću vezivnog tkiva te sadrži krvne žile, kao i parafolikularne stanice ili C-stanice.

### **4.2. Fiziologija štitne žlijezde**

#### **4.2.1. Proizvodnja hormona**

Štitnjača je endokrina žlijezda, što znači da proizvodi i oslobađa hormone. Ti hormoni su poznati kao trijodtironin te tiroksin ili tetrajodtironin. Osim toga, iz parafolikularnih stanica u stromi se proizvodi i luči hormon kalcitonin, koji ima važnu ulogu u regulaciji serumskih razina kalcija (19). Tiroksin se često u literaturi označava skraćenicom T4, dok je trijodtironin označen kao T3. Takvo obilježavanje potječe od razlike u kemijskoj strukturi. Tiroksin sadrži četiri molekule joda vezane za molekulu tironina, a trijodtironin sadrži samo tri. Dakle, element joda je osnovna sastavnica ovih hormona. Stoga je važno unositi ga u dovoljnim količinama kako bi štitnjača obavljala svoje fiziološke funkcije. Izvori joda mogu biti prirodni, poput morske ribe, ili umjetni, kao što je jodirana sol (20). Također je vrlo važna akumulacija i pohrana joda kako bi se osigurala dovoljna zaliha za proizvodnju gore navedenih hormona. To se postiže putem  $\text{Na}^+/\text{I}^-$  kotransportera ili NIS-a. Ovaj protein, smješten u membrani folikularnih stanica, omogućuje nakupljanje molekula joda u koloidu usprkos postojanju velikog koncentracijskog gradijenta. Taj gradijent upravo proizlazi iz akumulacije joda i rezultira njegovom većom koncentracijom u folikularnim stanicama u

usporedbi sa serumom (20). Osim kotransportera, u proces proizvodnje hormona štitnjače uključeni su i drugi proteini, poput tireoidne peroksidaze (TPO) i tireoglobulina (20). Tireoglobulin je glikoprotein koji se proizvodi u tireocitima, skladišti se u koloidu te služi kao prekursorska molekula tireoidnim hormonima. Njegovu primarnu strukturu čine jednaki monomeri aminokiseline tirozina obogaćeni šećerima (20). S druge strane, tireoidna peroksidaza je ključni enzim koji omogućuje oksidaciju serumskog jodida (I<sup>-</sup>) u jod (I<sup>+</sup>). Ova promjena je neophodna za sljedeći korak u proizvodnji hormona, tj. jodiranje molekula tireoglobulina, što ne bi bilo moguće sa serumskim oblikom joda (20). Proces jodiranja tireoglobulina još se naziva i procesom organifikacije te je također kataliziran molekulom tireoidne peroksidaze. Rezultat ove reakcije su jodirane molekule tirozina, koje mogu biti obogaćene ili s jednim jodom – monojodtirozin (MIT) ili s dva joda – dijodtirozin (DIT) (20). Ove jedinične molekule svojom kombinacijom mogu tvoriti tiroksin ili trijodtironin. Spajanjem dviju molekula dijodtirozina, nastaje tetrajodtironin ili tiroksin (T<sub>4</sub>), dok se kombinacijom jedne molekule dijodtirozina i jedne molekule monojodtirozina formira trijodtironin (T<sub>3</sub>) (20). Pod utjecajem folikulostimulirajućeg hormona (FSH) iz prednjeg dijela hipofize, folikularne stanice apsorbiraju jodirane molekule tireoglobulina koje potom prolaze kroz proces lizosomalne razgradnje (19). Kao završni produkt nastaju hormoni trijodtironin i tiroksin, koji zbog svoje male veličine mogu samostalno napustiti folikularne stanice i ući u krvotok. Trijodtironin se još naziva aktivnim oblikom tireoidnog hormona, iako predstavlja samo 20% ukupne količine oslobođenih hormona štitnjače, dok tiroksin čini ostalih 80% (20). Međutim, većina tiroksina na periferiji prelazi u hormon trijodtironin putem reakcije dejodiranja.

#### **4.2.2. Hipotalamusno – hipofizno – tireoidna os**

Hipotalamusno-hipofizno-tireoidna (HPT) os je kompleksan sustav regulacije hormona koji uključuje interakciju između hipotalamusa, prednjeg dijela hipofize i štitne žlijezde. Kako bi se spriječilo pretjerano izlučivanje tireoidnih hormona i potencijalno ozbiljne posljedice hormonskog disbalansa, ključna je prisutnost ove povratne sprege koja regulira njihovu razinu. Glavni hormoni uključeni u ovu povratnu spregu su tireotropin – oslobađajući hormon (TRH) koji se luči iz hipotalamusa, tireostimulirajući hormon (TSH) koji se luči iz prednjeg režnja hipofize te tireoidni hormoni. Nakon proizvodnje u hipotalamusu, TRH djeluje na stanice hipofize, potičući ih na lučenje TSH. Taj hormon dalje stimulira štitnjaču na lučenje tireoidnih hormona (21). Na periferiji, koncentracija tireoidnih hormona putem negativne povratne sprege utječe na proizvodnju i lučenje

hormona hipotalamusa i posljedično hipofize. Pri niskim koncentracijama tireoidnih hormona dolazi do poticanja izlučivanja TRH-a i TSH-a iz moždanih struktura, dok visoke koncentracije tireoidnih hormona uzrokuju suprotno (22).

#### **4.3. Važnost hormona štitne žlijezde u reproduktivnom zdravlju žena**

Jedan od ranije spomenutih rizičnih čimbenika za razvoj neplodnosti kod žena je prisutnost osnovne bolesti, uključujući poremećaje rada štitne žlijezde. Ova činjenica ukazuje na veliku ulogu tireoidnih hormona u kontekstu reproduktivnog sustava žena i na važnost održavanja savršene hormonske ravnoteže u fiziološkom organizmu.

Danas je poznato da su tireoidni hormoni esencijalni za normalni razvoj i diferencijaciju svih stanica ljudskog tijela, a isti takav učinak imaju i na stanice reproduktivnog sustava žene (3). Njihov utjecaj može se ugrubo podijeliti na izravan i neizravan.

##### **4.3.1 Izravni učinci tireoidnih hormona na reproduktivni sustav žena**

Izravan učinak tireoidnih hormona na reproduktivni sustav žena postiže se regulacijom razvoja i metabolizma tkiva jajnika, maternice i placente (23). Jedan od značajnih aspekata ovog učinka je utjecaj na folikule jajnika. Plodnost žena velikim dijelom ovisi o odgovarajućem razvoju gonada, sazrijevanju jajnih stanica te proliferaciji i diferencijaciji granuloza stanica (23). Granuloza stanice tvore stijenku folikula jajnika i imaju ključnu ulogu tijekom menstrualnog ciklusa. One proizvode folikularnu tekućinu koja kontrolira rast folikula, a sastoji se od hormona estrogena, progesterona i inhibina (24,25). Poznato je da oocite i granuloza stanice posjeduju receptore za tireoidne hormone, što sugerira njihov izravan utjecaj na tkivo ovarija (23). Također, nedavna istraživanja pokazuju da trijodtironin u kombinaciji s folikulostimulirajućim hormonom (FSH) potiče proliferaciju granuloza stanica u jajnicima te inhibira njihovu apoptozu (3). Na životinjskim modelima su zabilježeni učinci ovih hormona, uključujući morfološku diferencijaciju, formiranje LH/HCG receptora te indukciju enzima  $3\beta$ -hidroksisteroid dehidrogenaze i aromataze (16). Ovi enzimi su prisutni u granuloza stanicama, pri čemu je enzim  $3\beta$ -hidroksisteroid dehidrogenaza ključan za konverziju androstenediona u testosteron, dok enzim aromataza omogućuje daljnju pretvorbu testosterona u hormon estradiol.

Tireoidni hormoni ostvaruju svoj direktni učinak i na tkivo maternice. Ovo postižu putem unutarstaničnih receptora tkiva maternice, regulirajući odgovor tih stanica na estrogen (23). U stanjima manjka tih hormona, zamijećeno je smanjenje proliferacije epitelnih, stromalnih te stanica

mišićnog sloja maternice. Takva reakcija posljedica je smanjenog odgovora tih stanica na estrogen (23).

Izravni učinci tireoidnih hormona nisu samo vezani uz plodnost, već također imaju važnu ulogu u trudnoći. Utječu na formiranje placente reguliranjem invazivnog potencijala diferenciranih stanica trofoblasta tzv. ekstraviloznog trofoblasta (3). Pri procesu implantacije zametka i decidualizacije nisu važni samo tireoidni hormoni, već i tireostimulirajući hormon (TSH) hipofize (23).

#### **4.3.2. Neizravni učinci tireoidnih hormona na reproduktivni sustav žena**

Tireoidni hormoni neizravno utječu na reproduktivni sustav žene međudjelovanjem s drugim hormonima i čimbenicima rasta poput estrogena, prolaktina (PRL) i inzulinu-sličnim faktorom rasta (IGF). Uz to, djeluju na oslobađanje gonadotropin-oslobađajućeg hormona (GnRH) u okviru hipotalamusno – hipofizno – gonadalne osi (23).

Dakle, tireoidni hormoni značajno utječu na hormone koji su ključni za reproduktivni sustav žene. Taj učinak ostvaruju djelujući na bioraspodjelu i metabolizam tih hormona, kao i njihovih transportnih proteina. Prijenos netopljivih čestica putem krvi potrebno je omogućiti putem tzv. proteina nosača. Tu ulogu za steroidne spolne hormone ispunjava globulin koji veže spolne hormone (eng. Sex Hormone Binding Globulin, SHBG). Istraživanja pokazuju da tireoidni hormoni utječu na proizvodnju tog proteina u jetri, što onda posljedično utječe na koncentraciju steroidnih spolnih hormona u plazmi (23,26). Drugi važan neizravan učinak tireoidnih hormona odnosi se na koncentracije hormona prolaktina. Zbog sličnosti između laktotropnih stanica prednjeg režnja hipofize, koje proizvode prolaktin, i tireotropnih stanica, koje luče hormon TSH-a, stimulacija tireotropno – oslobađajućeg hormona (TRH) dovodi do povećanog lučenja i TSH-a i prolaktina (23). Koncentracije prolaktina je važno pratiti jer hiperprolaktinemija može uzrokovati različite poremećaje u reproduktivnom sustavu žene, uključujući amenoreju i smanjenu plodnost (23,27). Naime, višak prolaktina smanjuje aktivnost GnRH neurona koji luče gonadotropin – oslobađajući hormon (GnRH). Time se smanjuje lučenje LH-a i izostaje koncentracijski skok potreban za ovulaciju (23).

## **5. Metode dijagnosticiranja poremećaja štitne žlijezde**

### **5.1. Klinička procjena**

Klinička procjena bolesti štitnjače započinje detaljnom anamnezom i fizikalnim pregledom. Tijekom uzimanja anamneze, potrebno je prikupiti informacije o simptomima koje pacijent osjeća, te moguću obiteljsku povijest bolesti štitnjače. Glavne kliničke manifestacije hipoaktivne štitnjače uključuju umor, letargiju, nepodnošenje hladnoće, usporeni govor i intelektualne funkcije, gubitak kose, suhu kožu, debljanje i zatvor (28). S druge strane, u stanjima hiperaktivne štitnjače i prevelike proizvodnje tireoidnih hormona pacijenti su skloni osjećati nervozu, a kliničke manifestacije mogu uključivati lupanje srca, ubrzan puls, gubitak težine uz pojačan apetit, nepodnošenje topline, učestale stolice, pojačano znojenje i često povećanje štitnjače (gušavost) (28).

Fizikalni pregled usmjeren je na pregled vrata radi identifikacije eventualne povećane štitnjače (gušavosti), osjetljivosti ili prisutnosti čvorova (29). Tijekom pregleda, mogu se primijetiti i drugi znakovi koji mogu biti povezani s poremećajima štitnjače, poput ubranog ili usporenog srčanog ritma, promjena u krvnom tlaku ili teksture kože. Fizikalni pregled pruža uvid u moguće diferencijalne dijagnoze, no precizna dijagnostika zahtijeva daljnje funkcionalne testove radi utvrđivanja stvarnog stanja štitnjače (29).

### **5.2. Laboratorijske metode**

Nakon početne kliničke procjene, slijede dijagnostički testovi. Laboratorijska dijagnostika obuhvaća analizu koncentracije TSH i tireoidnih hormona. Pri mjerenju tireoidnih hormona, uzima se u obzir njihova ukupna količina i slobodna frakcija prisutna u cirkulaciji. Ukupna količina tih hormona označava se kraticama TT4 i TT3, gdje slovo „T“ dolazi od engleske riječi „total“, dok se slobodna frakcija označava kraticama FT4 i FT3, gdje slovo „F“ dolazi od engleske riječi „free“. Uz hormonske koncentracije, također se mjere i razine proteina koji ih prenose u krvi, kao što su tiroksin – vezajući globulin (TBG), tiroksin – vezajući prealbumin (TBPA) i albumin u cirkulaciji (28). Dodatna ispitivanja u slučaju sumnje na autoimunu etiologiju uključuju mjerenje tireoidnih autoantitijela poput protutijela na tireoidnu peroksidazu (anti - TPO), antitireoglobulina (anti - Tg) i antitijela na TSH receptor (Trab) (28). Iako su testovi serumske razine TSH izvrsni za prepoznavanje različitih poremećaja štitnjače u općoj populaciji, u obradi neplodnosti žene često

se uključuju i TPO autoantitijela zbog učestalih autoimunih bolesti štitnjače u podlozi (16). U slučaju utvrđivanja abnormalnih serumskih koncentracija TSH, obično se nastavlja s mjerenjem FT4.

Laboratorijski nalazi variraju ovisno o podležećem poremećaju proizvodnje hormona koji može nastati na bilo kojoj razini hipotalamusno – hipofizno – tireoidne osi. Smanjena proizvodnja hormona štitnjače najčešće je uzrokovana disfunkcijom same žlijezde. Takav poremećaj na razini štitne žlijezde naziva se primarnom hipotireozom. Najčešći uzrok primarne hipotireoze u mladim ženama je autoimuni tireoiditis, točnije, Hashimoto tireoiditis (30). U laboratorijskim nalazima primarne hipotireoze tipično se uočava povišena razina TSH-a uz smanjenu razinu tireoidnih hormona. Ako su tireoidni hormoni još uvijek unutar normalnih vrijednosti ili na donjoj granici, a TSH je povišen, riječ je o subkliničkoj hipotireozu (28). Sekundarna hipotireoza, koja je znatno rjeđa od primarne, uzrokovana je poremećajem na razini hipofize. U laboratorijskim nalazima obično se uočavaju niske razine tireoidnih hormona, dok su razine TSH-a normalne ili snižene (28). Najčešći uzrok prekomjerne proizvodnje tireoidnih hormona je autoimuna bolest poznata kao Gravesova bolest. Dijagnoza hipertireoze postavlja se na temelju povišene razine tiroksina i smanjene razine TSH-a. Ukoliko su razine FT4 i FT3 još uvijek unutar normalnih granica, ali je TSH snižen, govorimo o subkliničkoj hipertireozu (28).

### **5.3. Ultrazvučne metode**

Ultrazvuk je ključni alat u dijagnostici poremećaja štitnjače jer pruža detaljne informacije o strukturi, veličini, teksturi i prisutnosti čvorova u ovoj žlijezdi. Prednosti ultrazvučne dijagnostike su brojne. Budući da ne koristi ionizirajuće zračenje, prirodno je sigurna za pacijente. Štoviše, ultrazvučna pretraga je pristupačna, ekonomična i neinvazivna, što je čini lako dostupnom i prihvatljivom za većinu pacijenata (31).

Između ostalog, ultrazvuk omogućuje procjenu veličine i oblika štitnjače. Ovo je korisno za identifikaciju abnormalnosti poput gušavosti ili za procjenu općeg stanja žlijezde. Najčešći poremećaji koji uzrokuju difuzno povećanje štitne žlijezde uključuju multinodularnu gušavost kao i autoimune bolesti poput Hashimoto tireoiditisa i Gravesove bolesti (31). Karakterističan ultrazvučni nalaz kod prethodno navedenih autoimunih bolesti uključuje uvećanu štitnjaču, praćenu hipoehogenošću i heterogenošću promjena (31). Korištenjem Color Doppler ultrazvuka moguće je otkriti povećanu prokrvljenost žlijezde. Iako se ove promjene mogu povući tijekom

stanja remisije Gravesove bolesti, u Hashimoto tireoiditisu su uvijek prisutne (31). Sličnosti koje se primjećuju u Gravesovoj bolesti i Hashimoto tireoiditisu mogu se pripisati njihovoj sličnoj patogenezi (32).

## **6. Utjecaj štitne žlijezde na plodnost žena**

### **6.1. Klinički utjecaj**

Brojna istraživanja su potvrdila nepovoljan utjecaj poremećaja štitnjače na plodnost žena (30). Takvi poremećaji su česti kod žena i dodatno pokazuju povezanost s nepovoljnim ishodima trudnoće, bez obzira radi li se o spontanom začeću ili primjeni medicinski pomognute oplodnje (16). Hormoni štitnjače imaju različite učinke na reproduktivni sustav žena, što je detaljno opisano u poglavlju 4.3. . Ne samo da reguliraju menstrualni ciklus i ovulaciju, već imaju i značajnu ulogu tijekom trudnoće. Neravnoteža hormona štitnjače može dovesti do nepravilnosti u menstrualnom ciklusu, što može otežati ili onemogućiti ovulaciju. Hipotireoza, ili smanjena funkcija štitnjače, može uzrokovati smanjenu plodnost zbog nedostatka ovulacije ili nepravilnosti u menstrualnom ciklusu. Hipertireoza ili povećana funkcija štitnjače, također može dovesti do nepravilnosti u menstrualnom ciklusu. Osim toga, hormonalni poremećaji uzrokovani disfunkcijom štitnjače mogu povećati rizik od pobačaja i komplikacija tijekom trudnoće (23).

### **6.2. Hormonski disbalans**

#### **6.2.1. Utjecaj hipotireoze na plodnost žena**

Smanjena funkcija štitnjače ili hipotireoza u žena najčešće je uzrokovana autoimunim poremećajem (16). Hipotireoza se prema kliničkoj slici i laboratorijskim pokazateljima dijeli na klinički manifestnu i subkliničku. Subklinička hipotireoza je znatno češća od klinički manifestne, a karakterizira se normalnim razinama hormona štitnjače uz povišene vrijednosti TSH (16).

Klinički manifestna hipotireoza povezana je s povećanim rizikom od razvoja neplodnosti te ranih i kasnih komplikacija trudnoće (16). Manjak hormona štitnjače uzrokuje brojne hormonalne poremećaje. U tim stanjima zabilježeno je smanjenje klirensa androstenediona i estradiola, dok je periferna aromatizacija povećana. Također, primijećeno je smanjenje serumske razine globulina koji veže spolne hormone (SHBG), proteina koji prenosi spolne hormone (23). Kao rezultat toga, dolazi do smanjenih serumskih koncentracija ukupnog testosterona i estradiola te do povećanja njihove slobodne frakcije (16). Osim toga, nedostatak hormona štitnjače potiče odgovor



hipotalamusa i sekreciju TRH, što proizlazi iz aktivnosti hipotalamusno – hipofizno – tireoidne osi. Kao što je navedeno u poglavlju 4.3.2., zbog sličnosti između laktotropnih i tireotropnih stanica prednjeg režnja hipofize, stimulacijom TRH hormona hipotalamusa dolazi do povećanog lučenja TSH, ali i prolaktina (PRL). Ova povećana koncentracija prolaktina onda nepovoljno utječe na lučenje gonadotropin – oslobađajućeg hormona (GnRH) jer narušava njegovo fiziološko pulsatilno lučenje. To može rezultirati nedovoljnim porastom LH i nedostatkom potrebnog skoka koncentracije za ovulaciju. Posljedično nastaje ovulacijska disfunkcija sa insuficijencijom žutog tijela i niskom sekrecijom progesterona u lutealnoj fazi menstrualnog ciklusa (16,33). Ovime manjak tireoidnih hormona nepovoljno utječe i na menstrualno krvarenje, izazivajući promjene u duljini trajanja ciklusa i volumenu krvarenja. Najčešće se očituju kao oligomenoreja, što označava menstrualne cikluse u trajanju od 35 dana ili dulje s krvarenjem koje je nepravilno i nekonzistentno (16). Prevalencija ovih promjena znatno je veća kod žena s hipotireozom, iznoseći 25-60%, u usporedbi s 10% kod eutireoidnih žena (16).

Povezanost između subkliničke hipotireoze i neplodnosti još uvijek nije dosljedna u literaturi. Ovo se djelomično može objasniti različitim gornjim granicama normalnih koncentracija TSH, ali i nedostatkom kvalitetnih i dobro osmišljenih studija (16). Nedavno retrospektivno istraživanje provedeno u Danskoj otkrilo je povezanost između subkliničke hipotireoze i smanjene plodnosti, pri čemu je gornja granica normalnih vrijednosti TSH definirana kao  $TSH > 3.7$  mIU/L (16,34). U drugoj retrospektivnoj studiji, gdje je gornja granica određena kao  $TSH > 4.09$  mIU/mL, tek je 2.3% žena s povišenim TSH razinama bilo neplodno (16,35). Iz navedenog se može primijetiti da postoje različite definicije povišene razine TSH, ali općenito se veza između neplodnosti i povećane razine tog hormona obično manifestira iznad 4.0 mIU/L (16).

Najčešći uzrok primarne hipotireoze u mladih žena je autoimuna bolest Hashimoto tireoiditis. Istraživanja pokazuju da ova bolest može uzrokovati znatno smanjenje ovarijske rezerve, odnosno zalihe zdravih folikula unutar jajnika. Ovo se u laboratorijskim nalazima očituje smanjenim razinama anti Müllerovog hormona (AMH), kojega luče zdravi preantralni i antralni folikuli u jajnicima (36). Pretpostavlja se da ovaj učinak proizlazi iz djelovanja antitijela na tireoidnu peroksidazu (anti - TPO) (36). Utjecaj bolesti obično još nije vidljiv u adolescentnoj dobi, što ukazuje na dugotrajan proces nastanka (36). S vremenom, Hashimoto tireoiditis može dovesti do razvoja primarne ovarijske insuficijencije, obilježene amenorejom prije 40. godine života te

zmanjenim koncentracijama FSH-a i estrogena (36). Zbog ovih opsežnih posljedica autoimune bolesti, Europsko društvo za humanu reprodukciju i embriologiju (European Society of Human Reproduction and Embryology, ESHRA) preporučuje testiranje žena s primarnom ovarijskom insuficijencijom na antitijela štitne žlijezde. U slučaju pozitivnih rezultata, razine TSH hormona trebale bi se godišnje pratiti (36,37).

### **6.2.2. Utjecaj hipertireoze na plodnost žena**

Za razliku od hipotireoze, u literaturi nije precizno definiran utjecaj hipertireoze na plodnost žena. Iako se čini da isto može uzrokovati nepravilnosti u menstrualnom ciklusu, dokazano je da neliječena hipertireoza može dovesti do komplikacija u trudnoći, poput ranog pobačaja (16).

Višak tireoidnih hormona općenito povećava serumske razine globulina koji prenosi spolne hormone (SHBG). Klirens spolnih hormona je smanjen u hipertireozu, slično kao i u hipotireozu (23). Osim toga, višak tireoidnih hormona uzrokuje povećanu sintezu androstenediona i testosterona te konverziju testosterona u estradiol. Sve ovo dovodi do povećanih serumskih razina estradiola u žena s hipertireozom (23). Zbog nastanka hormonskog disbalansa, poremećaji menstrualnih ciklusa su česti u ovih žena. Mogu se manifestirati kao oligomenoreja, ali i kao polimenoreja, hipomenoreja i hipermenoreja (16). Hipomenoreja je obilježena vrlo malim volumenom krvi po menstrualnom ciklusu, manjim od 30 ml, dok je hipermenoreja obilježena volumenom krvi većim od 90 ml u normalnoj duljini ciklusa (38). Polimenoreja je stanje učestalih menstrualnih ciklusa, s duljinom kraćom od 21 dana (38). Unatoč promjenama menstrualnog ciklusa, istraživanja biopsijom endometrija pokazuju da je ovulacija očuvana kod većine žena s hipertireozom (16).

### **6.3. Utjecaj štitne žlijezde na trudnoću i dijete**

Tijekom trudnoće dolazi do značajnih promjena u tijelu žene kako bi se osigurao pravilan razvoj fetusa, a jedna od ključnih promjena događa se u štitnjači. Naime, volumen štitnjače povećava se za otprilike 10%, a produkcija hormona štitnjače za čak 50% (39). Hormoni štitnjače igraju ključnu ulogu u regulaciji rasta i razvoja fetusa, s posebnim naglaskom na pravilan razvoj mozga i živčanog sustava. Ova uloga je posebno važna u prvom tromjesečju, kada je fetus u potpunosti ovisan o hormonima štitnjače koje proizvodi majka. Zbog tih značajnih utjecaja, poremećaji u funkciji štitnjače mogu dovesti do ozbiljnih komplikacija u trudnoći, uključujući pobačaj, prijevremeni porod, preeklampsiju, smrt fetusa te kognitivna oštećenja kod novorođenčadi (23). Uz to, kod žena

s niskom produkcijom tireoidnih hormona zabilježena je smanjena težina fetusa, što je potvrđeno i u istraživanjima na životinjskim modelima (23).

Majčini hormoni štitnjače imaju značajan utjecaj na trudnoću, a posebno na placentu. Sudjeluju u proliferaciji i diferencijaciji stanica trofoblasta, te pomažu njihovoj endokrinoj funkciji i invaziji u endometriju (23). Svoje djelovanje ostvaruju izravnom aktivacijom unutarstaničnih receptora u placenti, točnije u sinciotrofoblastu i citotrofoblastu (23). Najčešći uzrok pobačaja i smanjene težine fetusa su promjene u prokrvljenosti placente koje ometaju prijenos ključnih nutrijenata i metabolita (23). Manjak tireoidnih hormona ne uzrokuje samo smanjenje težine fetusa i placente, već je na životinjskim modelima primijećena i redukcija količine fetalnih krvnih žila (23). Ovakve promjene djelomično proizlaze iz smanjene ekspresije angiogenih faktora poput čimbenika rasta vaskularnog endotela (eng. Vascular Endothelial Growth Factor, VEGF). Taj čimbenik je ključan za formiranje krvnih žila u posteljici, odnosno za procese vaskulogeneze i angiogeneze (40). Za razliku od manjka tireoidnih hormona, višak u životinjskim modelima nije uzrokovao promjene težine fetusa, a udio trudnoća bez komplikacija se pokazao znatno većim nego kod životinja s hipotireozom (23). Osim hormonske ravnoteže, za fiziološku trudnoću potrebna je i savršena ravnoteža medijatora upalnih bolesti. Proces formacije krvnih žila, migracije trofoblasta te prehrane fetusa podložni su djelovanju medijatora upalnih bolesti koji se proizvode iz tkiva posteljice (23). U životinjskim modelima s nedostatkom tireoidnih hormona primijećen je manjak protuupalnih citokina poput IL-10 i NOS2. S druge strane životinje tretirane s L – tiroksinom pokazale su povećanu koncentraciju protuupalnih citokina i smanjenje proupalnih citokina, kao što je tumorski faktor nekroze alfa (TNF- $\alpha$ ) (23). Navedeni in vivo utjecaji hormona štitnjače potvrđeni su in vitro istraživanjima na izoliranom tkivu ljudske posteljice. Pokazano je da trijodtironin pri fiziološkim dozama potiče gensku ekspresiju i/ili sekreciju endokrinih faktora, poput globulina koji prenosi spolne hormone (SHBG), humanog placentalnog laktogena (hPL), progesterona i estradiola u tkivu posteljice žena (23). S druge strane, u uvjetima manjka ili viška T3 hormona, uočeni su negativni učinci na angiogenu, endokrinu i imunološku funkciju stanica trofoblasta (23).

S obzirom na sve navedene utjecaje hormona štitnjače na trudnoću i dijete, od izuzetne je važnosti liječiti klinički manifestnu hipotireozu i hipertireozu kod majki (23,41). Trenutno nema dovoljno dokaza o utjecaju subkliničkih oblika ovih poremećaja na trudnoću. Međutim, ako je autoimuna bolest u podlozi, liječenje gestacijske subkliničke hipotireoze je preporučljivo (23)

## **7. Intervencije za poboljšanje plodnosti u pacijentica s poremećajima rada štitne žlijezde**

### **7.1. Prehrana i dodaci prehrani**

Pravilna prehrana temelj je održavanja zdravlja štitne žlijezde i plodnosti. Uvođenje uravnotežene prehrane s posebnim naglaskom na važne mikronutrijente, smanjuje rizik od razvoja poremećaja rada štitne žlijezde te čini dio učinkovitog liječenja (42).

Najvažniji nutrijent za normalno funkcioniranje štitne žlijezde je jod, jer čini sastavni dio tireoidnih hormona. Prirodni izvori joda uključuju jodiranu sol, morsku ribu, alge, žitarice i kruh (43). Dovoljna količina joda unesena prehranom dokazano pridonosi zdravlju štitne žlijezde (43). Međutim, iako je važno osigurati adekvatan unos joda putem prehrane, nedostaje jasnih pokazatelja da promjene u prehrani samostalno mogu značajno utjecati na stanje hipo - ili hipertireoze (43). Unos joda u razvijenim zemljama znatno je poboljšan zahvaljujući uvođenju procesa jodiranja soli. Međutim, nedostatak unosa joda i dalje predstavlja značajan izazov u nerazvijenim zemljama (44).

Sljedeći mikronutrijent koji je vrlo važan za rad štitnjače je selen (Se). Esencijalni je element u tragovima i pokazano je da ima dubok utjecaj na imunološki sustav, kognitivne funkcije, plodnost kod muškaraca i žena te stopu smrtnosti (45). Iako je važnost joda u radu štitnjače već privukla međunarodnu pažnju i svijest, javna informiranost o dodatnom unosu selena još uvijek je u početnim fazama. Uz to, preventivne mjere za osiguranje dovoljnog unosa selena su također tek u začetku (44). Selen je ključni dio nekoliko enzima uključenih u rad štitne žlijezde. Važan je sastojak enzima dejodinaze, koji je odgovoran za perifernu konverziju hormona T4 u T3 (44). Uz to, selen je dio enzima glutation peroksidaze, koji štiti žlijezdu od prekomjerne proizvodnje vodikovog peroksida (44). Prirodni izvori selena nalaze se u hrani poput tune, rakovica i orašastih plodova (46).

Dovoljan unos željeza (Fe) također je važan za normalno funkcioniranje štitnjače. Željezo sudjeluje u proizvodnji i metabolizmu hormona štitnjače te je sastavni dio brojnih tireoidnih enzima, uključujući tireoidnu peroksidazu (TPO) (44). Ova važnost posebno je uočljiva u istraživanjima provedenim u nerazvijenim zemljama, gdje se unatoč dostatnom unosu joda, zbog nedostatka željeza često javlja nedovoljna proizvodnja hormona štitnjače (44). Posebno ranjive

skupine na nedostatak željeza su žene u reproduktivnoj dobi, budući da često gube značajne količine željeza tijekom menstrualnog krvarenja (44). Najvažniji izvori željeza u prehrani uključuju crveno meso, morske plodove, grahorice, orašaste plodove i lisnato povrće (47).

Istraživanja su pokazala da otprilike 30% bolesnika s autoimunim poremećajima rada štitnjače također ima nedostatak vitamina B12. Taj vitamin može se pronaći u prirodnim izvorima poput morskih plodova, jetre životinja, crvenog mesa i mliječnih proizvoda (45).

Pri govoru o prehrani ljudi s poremećajima rada štitnjače, važno je spomenuti i namirnice koje se nazivaju goitrogeni. To su uglavnom krstašice, poput kelja, brokule, kupusa, cvjetače i rotkvice. Pri probavi i razgradnji ovih namirnica, oslobađa se tvar goitrin koja može negativno utjecati na proizvodnju hormona štitnjače. Međutim, ovo je obično problematično samo u slučaju istovremene deficijencije joda (45). Termičkom obradom ove vrste povrća, većina ili sva goitrogena svojstva se uklanjaju (45). Soja je još jedan potencijalni goitrogen jer sadrži spojeve izoflavona koji mogu smanjiti proizvodnju tireoidnih hormona, ali to je također uglavnom zabrinjavajuće samo u uvjetima već prisutnog nedostatka joda (45,48). Za razliku od prethodno spomenutih namirnica, prekomjerni unos žitarice proso može rezultirati smanjenom proizvodnjom hormona štitnjače čak i uz dovoljan unos joda (45).

Važno je napomenuti da niti jedan dodatak prehrani ne može pružiti iste prehrambene koristi kao zdrava uravnotežena prehrana. Međutim, nije uvijek jednostavno održavati raznolik i zdravu prehranu. Stoga, mnogi ljudi koriste dodatke prehrani u obliku multivitamina. Često se suplementi biotina ili vitamina B7 uzimaju kao dio multivitaminskih preparata radi poboljšanja rasta kose i noktiju. Iako je preporučena dnevna doza vitamina B7 za odrasle oko 30 mikrograma, neki proizvodi mogu sadržavati doze koje sežu i do 10 000 mikrograma. Ove pretjerane doze mogu utjecati na funkciju štitnjače i rezultirati lažno povišenim razinama TSH-a i tireoidnih hormona u laboratorijskim testovima (49). Također, suplementi kalcija mogu ometati apsorpciju levotiroksina, stoga ih je važno uzimati s najmanje 4 sata vremenskog razmaka (45).

## **7.2. Farmakološke mogućnosti liječenja**

Farmakološko liječenje neplodnosti uzrokovane poremećajima štitnjače obuhvaća različite pristupe, ovisno o prirodi i težini poremećaja. Važno je prvo utvrditi prisutnost i vrstu osnovne bolesti kako bi se odabrao odgovarajući način liječenja.

Pri liječenju klinički manifestne hipotireoze koristi se supstitucijska monoterapija sintetičkim hormonom levotiroksinom (50). Ovaj lijek pomaže normalizirati razine T4 i T3 hormona, čime se postiže regulacija menstrualnog ciklusa, uklanja hormonski disbalans i poboljšava plodnost (16). Nakon primjene levotiroksina, razine hormona štitnjače treba redovito monitorirati i eventualno prilagođavati dozu. Kontrola se provodi svakih 4-8 tjedana dok se ne postignu ciljane vrijednosti. Također, razine hormona treba provjeravati nakon početka liječenja, svake promjene doze ili promjene proizvođača lijeka. Nakon postizanja ciljanih vrijednosti, kontrola razina hormona provodi se svakih 6-12 mjeseci (50). Vrijednosti hormona štitnjače prilagođavaju se kako bi se postigle ciljane razine TSH-a. U slučaju ostvarenja trudnoće, važno je pridržavati se smjernica svjetskih stručnjaka za doziranje lijekova. Prema preporukama Američkog udruženja za štitnu žlijezdu (eng. American Thyroid Association ili ATA), pri liječenju klinički manifestne hipotireoze trudnica treba težiti postizanju koncentracija majčinog TSH-a ispod 2,5 mIU/L. Budući da se razine TSH-a mijenjaju tijekom trudnoće, mijenjaju se i ciljane vrijednosti. Prema smjernicama ATA-e, normalne vrijednosti za drugo tromjesečje su 3,0 mIU/L, a za treće 3,5 mIU/L (3). Također, preporučuje se redovito ponavljanje testova funkcije štitnjače najmanje svaka 4 tjedna tijekom prve polovice trudnoće te ponovno najmanje jednom oko 30. tjedna trudnoće (51).

S druge strane, liječenje klinički manifestne hipertireoze provodi se uz pomoć tireostatika, najčešće metimazola ili propiltiouracila. Ovi lijekovi djeluju na enzim tireoidnu peroksidazu (TPO), blokirajući proizvodnju hormona štitnjače (52). U slučaju trudnoće, propiltiouracil se preferira u prvom tromjesečju zbog manjeg rizika od fetalnih anomalija. Nakon toga se prelazi na metimazol zbog manjeg rizika od oštećenja jetre koje propiltiouracil može izazvati (52). Uz jedan lijek iz grupe tireostatika, pri liječenju hipertireoze koriste se i beta blokatori poput propranolola za ublažavanje adrenergičnih simptoma. Pri primjeni ovih lijekova također je potrebna redovita kontrola razine hormona štitnjače. Vrijednosti FT4 i FT3 provjeravaju se svakih 4 tjedna nakon početka terapije, a zatim svakih 4-8 tjedana. Doza lijekova podešava se prema laboratorijskim nalazima razina tih hormona, dok se ne postignu ciljane vrijednosti hormona. Tireostatici se kontinuirano primjenjuju tijekom 12-18 mjeseci, nakon čega se doza ili čak prekidanje liječenja prilagođava prema razinama TSH-a (52).

Unatoč liječenju osnovne bolesti kod nekih žena i dalje mogu postojati poteškoće s začećem. Stoga se neplodnost kod ovih žena može dodatno tretirati drugim farmakološkim opcijama. Uobičajeno

je početi s dodatnom terapijom nakon što se ukloni osnovni uzrok bolesti i postignu ciljane vrijednosti hormona štitnjače (53). Lijekovi koji reguliraju ovulaciju često su prvi izbor zbog značajnog utjecaja tireoidnih hormona na taj dio menstrualnog ciklusa. Jedan od predstavnika te skupine uključuje klomifen citrat (CC), koji se uzima oralnim putem na početku menstrualnog ciklusa. Klomifen citrat djeluje kao selektivni modulator estrogenskih receptora u hipotalamusu, čime sprječava inhibitorni učinak estrogena na otpuštanje gonadotropina (54,55). Time se potiče lučenje hormona FSH, što dalje potiče sazrijevanje folikula, te LH koji izaziva ovulaciju. Međutim, primjena ovog lijeka može rezultirati brojnim nuspojavama poput nepravilnog menstrualnog krvarenja, višeplođnih trudnoća i ozbiljnog oštećenja jetre (54). Zbog toga se često kao prva linija farmakološkog liječenja neplodnosti koristi letrozol, koji djeluje kao inhibitor enzima aromataze u granulosa stanicama folikula. Uzima se oralnim putem 5 dana, od 3. do 8. dana ciklusa. Prestanak uzimanja dovodi do rasta folikula, praćenog povećanim koncentracijama estrogena u tijelu (56). On je superiornija opcija u odnosu na klomifen citrat zbog svog kraćeg poluvijeka djelovanja i odsutnosti direktnog utjecaja na estrogenske receptore (56). Time se izbjegavaju učinci na endometrij i cerviks, kao što su promjene u kvaliteti cervikalne sluzi (56). Gonadotropini su posljednja opcija u farmakološkom liječenju, a primjenjuju se tek nakon neuspjelih pokušaja poticanja ovulacije s klomifen citratom ili letrozolom (53). Također, čine i dio postupka medicinski pomognute oplodnje.

### **7.2.1 Izazovi u farmakološkom liječenju pacijentica**

Liječenje klinički manifestne hipotireoze u žena reproduktivne dobi obično vraća normalan menstrualni ciklus i ispravlja hormonske promjene. Međutim, neke žene s liječenom hipotireozom i dalje ne mogu zatrudnjeti te im je potrebno daljnje liječenje neplodnosti, uključujući terapiju indukcije ovulacije (16). Primjena levotiroksina nosi sa sobom izazove u pogledu sigurnosti. Naime, u slučajevima ostvarenja trudnoće, hormon humani korionski gonadotropin (hCG) potiče majčinu štitnu žlijezdu na pojačanu proizvodnju i lučenje hormona. No, za razliku od TSH-a, proizvodnja hCG-a nije regulirana putem negativne povratne sprege s T4 hormonom štitnjače. Stoga, primjena levotiroksina tijekom trudnoće može rezultirati visokim razinama FT4, posebno kada se liječenje započne prije vrhunca hCG-a (oko 10. tjedna trudnoće). Ovo može predstavljati opasnost jer su povišene razine hormona štitnjače povezane s preeklampsijom tijekom trudnoće i smanjenom težinom fetusa (51,57). S druge strane, u slučajevima farmakološke indukcije ovulacije potrebna je veća opskrba hormonima štitnjače. Tijekom terapije dolazi do značajnog

oslobađanja estradiola, što rezultira povećanjem koncentracije tiroksin - vezujućeg globulina (TBG). Time se smanjuje razina slobodnih hormona štitnjače (FT4 i FT3), što može dovesti do razvoja simptoma hipotireoze. Stoga je kod ovih žena potrebno povećati dozu levotiroksina u usporedbi s onima koje su zanijele prirodnim putem (3).

Za razliku od klinički manifestne hipotireoze, liječenje subkliničke hipotireoze i dalje izaziva neslaganje među stručnjacima bez postignutog jednoglasnog konsenzusa (51). U literaturi su dokumentirani povoljniji ishodi trudnoće kod žena koje su podvrgnute liječenju levotiroksinom u procesu medicinski pomognute oplodnje. Ipak, nedostaje dovoljno podataka o ženama koje pokušavaju prirodno zatrudnjeti (51). U žena reproduktivne dobi koje planiraju trudnoću, važno je razmotriti opciju liječenja subkliničke hipotireoze levotiroksinom (3). Općenito bi liječenje trebalo biti usmjereno prema odgovarajućim referentnim rasponima lokalne populacije i specifičnim laboratorijskim specifikacijama. U slučaju ostvarenja trudnoće, smjernice Američkog udruženja za štitnu žlijezdu (ATA) preporučuju titraciju koncentracija TSH-a temeljenih na referentnim rasponima specifičnim za trudnoću (16). Ako nisu dostupni, preporučuje se doziranje prema fiksnoj gornjoj granici od 4,0 mIU/L, što obično odgovara smanjenju od 0,5 mIU/L u odnosu na referentni raspon TSH-a za žene koje nisu trudne.

U liječenju hipertireoze tijekom trudnoće važno je održavati razine FT4 na gornjoj granici referentnih vrijednosti za to tromjesečje. Tijekom liječenja koristi se najmanja moguća doza koja ostvaruje ovaj učinak kako bi se spriječile nuspojave poput poput intrauterinog zastoja u rastu, fetalne tahikardije i hidropsa (58). Iako tireostatici mogu uzrokovati slične nuspojave, suzdržavanje od liječenja hipertireoze u trudnica nosi veći rizik za majku i dijete (58). Upotreba beta blokatora treba biti ograničena na određeno vrijeme, jer je pokazano da njihova dugotrajna primjena može rezultirati intrauterinim zastojem rasta. Uz to, ako se primjenjuju antepartalno mogu dovesti do fetalne bradikardije (58).



## 8. Zaključak

Plodnost žena je ključna za očuvanje naše vrste. Istraživanja o utjecaju funkcije štitne žlijezde na plodnost žena pokazuju da poremećaji u radu ove žlijezde mogu značajno utjecati na reproduktivno zdravlje. Hormoni štitne žlijezde igraju vitalnu ulogu u regulaciji menstrualnog ciklusa, ovulaciji i održavanju trudnoće. Stoga, disbalans tih hormona može negativno utjecati na plodnost. Hipotireoza i hipertireoza, najčešći poremećaji štitne žlijezde, povezani su s različitim reproduktivnim problemima kao što su menstrualne nepravilnosti, izostanak ovulacije, povećani rizik od pobačaja i neplodnost. Autoimune bolesti u podlozi tih poremećaja mogu dovesti do još ozbiljnijih posljedica, uključujući primarnu ovarijsku insuficijenciju. Na temelju tih spoznaja, preporučuje se da se svim ženama s neobjašnjivom neplodnošću, ponavljajućim pobačajima ili menstrualnim nepravilnostima redovito provjerava funkcija štitne žlijezde. Pravovremena dijagnoza i liječenje mogu značajno poboljšati reproduktivne ishode. Često se zanemaruje važnost prehrane i unosa potrebnih mikronutrijenata za osiguravanje optimalnih uvjeta za začeće. Uz pravilnu prehranu, terapija lijekovima za regulaciju funkcije štitne žlijezde često dovodi do normalizacije menstrualnog ciklusa i poboljšanja plodnosti. Nažalost, usprkos brojnim farmakološkim opcijama, dio žena nakon terapije i dalje ostaje neplodno. Zbog toga su potrebna daljnja istraživanja za dublje razumijevanje specifičnih mehanizama utjecaja štitnjače na plodnost žena i razvoj boljih terapijskih opcija. Od budućih istraživanja očekuje se i rješenje problema liječenja subkliničke hipotireoze, za koju još uvijek ne postoji jedinstveno stajalište.

## 9. Zahvale

Najprije želim izraziti iskrenu zahvalnost svojoj mentorici, doc. dr. sc. Doroteji Pavan – Jukić, za stručnu pomoć, dostupnost, podršku i dragocjene savjete tijekom izrade ovog diplomskog rada.

Izrazila bih zahvalnost svojoj obitelji koja mi je omogućila studiranje i uvijek me podržavala ohrabrujućim riječima.

Posebno bih se zahvalila svojoj mami Jeleni i baki Leli, čije su nesebičnost i profesionalnost bile inspiracija od samog početka, te koje svakim danom postaju sve veća motivacija da budem što bolja liječnica.

Zahvalna sam svojim prijateljima koji su mi kroz ovih šest godina pružali nevjerojatnu podršku, bezbrojne uspomene, sreću i pomoć, uvijek kad je bila potrebna.

Zahvaljujem svom Leonardu na bezuvjetnoj potpori koju mi je pružio tijekom pisanja ovog rada.

Na kraju, želim se zahvaliti svojoj prijateljici Tani, koja je bila uz mene u najtežim trenucima i predstavljala odmor od svakidašnjih obaveza.

## 10. Literatura

1. Vander Borcht M, Wyns C. Fertility and infertility: Definition and epidemiology. *Clin Biochem.* 2018 Dec;62:2–10.
2. Obeagu E, Njar V, Obeagu G. Infertility: Prevalence and Consequences. 2023 Aug;10:43–50.
3. Cho MK. Thyroid dysfunction and subfertility. *Clin Exp Reprod Med.* 2015 Dec;42(4):131–5.
4. Smarr MM, Sapra KJ, Gemmill A, Kahn LG, Wise LA, Lynch CD, et al. Is human fecundity changing? A discussion of research and data gaps precluding us from having an answer. *Hum Reprod Oxf Engl.* 2017 Mar;32(3):499–504.
5. Steiner AZ. Biomarkers of ovarian reserve as predictors of reproductive potential. *Semin Reprod Med.* 2013 Nov;31(6):437–42.
6. Konishi S, Kariya F, Hamasaki K, Takayasu L, Ohtsuki H. Fecundability and Sterility by Age: Estimates Using Time to Pregnancy Data of Japanese Couples Trying to Conceive Their First Child with and without Fertility Treatment. *Int J Environ Res Public Health.* 2021 May;18(10):5486.
7. Rosner J, Samardzic T, Sarao MS. Physiology, Female Reproduction. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 [cited 2024 May 18]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537132/>
8. Holesh JE, Bass AN, Lord M. Physiology, Ovulation. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 [cited 2024 May 23]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441996/>
9. Thiyagarajan DK, Basit H, Jeanmonod R. Physiology, Menstrual Cycle. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 [cited 2024 May 23]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK500020/>
10. Isometrik. English: Diagram of the menstrual cycle (based on several different sources) [Internet]. 2009 [cited 2024 Jun 3]. Available from: [https://commons.wikimedia.org/wiki/File:MenstrualCycle2\\_en.svg](https://commons.wikimedia.org/wiki/File:MenstrualCycle2_en.svg)
11. Roustaei Z, Räisänen S, Gissler M, Heinonen S. Fertility rates and the postponement of first births: a descriptive study with Finnish population data. *BMJ Open.* 2019 Jan;9(1):e026336.
12. Bongaarts J. Global fertility and population trends. *Semin Reprod Med.* 2015 Jan;33(1):5–10.
13. Nargund G. Declining birth rate in Developed Countries: A radical policy re-think is required. *Facts Views Vis ObGyn.* 2009 Jan;1(3):191–3.
14. Eurostat – europska statistika - Europska komisija [Internet]. [pristupljeno 20. svibnja 2024 godine]. Dostupno na: [https://commission.europa.eu/about-european-commission/departments-and-executive-agencies/eurostat-european-statistics\\_hr](https://commission.europa.eu/about-european-commission/departments-and-executive-agencies/eurostat-european-statistics_hr)

15. Zegers-Hochschild F, Adamson GD, Dyer S, Racowsky C, de Mouzon J, Sokol R, et al. The International Glossary on Infertility and Fertility Care, 2017. *Fertil Steril*. 2017 Sep;108(3):393–406.
16. Unuane D, Velkeniers B. Impact of thyroid disease on fertility and assisted conception. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2020 Jul;34(4):101378.
17. 1 in 6 people globally affected by infertility: WHO [Internet]. [cited 2024 May 20]. Available from: <https://www.who.int/news/item/04-04-2023-1-in-6-people-globally-affected-by-infertility>
18. Ellis H. The early days of thyroidectomy. *J Perioper Pract*. 2011 Jun;21(6):215–6.
19. Khan YS, Farhana A. Histology, Thyroid Gland. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 [cited 2024 May 21]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK551659/>
20. Benvenga S, Tuccari ProfDrG, Ieni A, Vita R. Thyroid Gland: Anatomy and Physiology. *Encyclopedia of Endocrine Diseases*. 2018 Jan;4:382-390
21. Feldt-Rasmussen U, Effraimidis G, Klose M. The hypothalamus-pituitary-thyroid (HPT)-axis and its role in physiology and pathophysiology of other hypothalamus-pituitary functions. *Mol Cell Endocrinol*. 2021 Apr;525:111173.
22. Ortiga-Carvalho TM, Chiamolera MI, Pazos-Moura CC, Wondisford FE. Hypothalamus-Pituitary-Thyroid Axis. *Compr Physiol*. 2016 Jun;6(3):1387–428.
23. Silva JF, Ocarino NM, Serakides R. Thyroid hormones and female reproduction. *Biol Reprod*. 2018 Nov;99(5):907–21.
24. Cavalcanti GS, Carvalho KC, Ferreira C da S, Alvarez PAC, Monteleone PAA, Baracat EC, et al. Granulosa cells and follicular development: a brief review. *Rev Assoc Médica Bras*. 2023 Jun;69(6):e20230175.
25. Gershon E, Dekel N. Newly Identified Regulators of Ovarian Folliculogenesis and Ovulation. *Int J Mol Sci*. 2020 Jun;21(12):4565.
26. Krassas GE, Poppe K, Glinoeer D. Thyroid function and human reproductive health. *Endocr Rev*. 2010 Oct;31(5):702–55.
27. Ono M, Miki N, Amano K, Kawamata T, Seki T, Makino R, et al. Individualized high-dose cabergoline therapy for hyperprolactinemic infertility in women with micro- and macroprolactinomas. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010 Jun;95(6):2672–9.
28. Screening I of M (US) C on MC of RT, Stone MB, Wallace RB. Pathophysiology and Diagnosis of Thyroid Disease. In: Medicare Coverage of Routine Screening for Thyroid Dysfunction [Internet]. National Academies Press (US); 2003 [cited 2024 May 24]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK221541/>
29. Smith TJ. Neck and Thyroid Examination. In: Walker HK, Hall WD, Hurst JW, editors. *Clinical Methods: The History, Physical, and Laboratory Examinations* [Internet]. 3rd ed. Boston:

Butterworths; 1990 [cited 2024 May 24]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK244/>

30. Koyyada A, Orsu P. Role of hypothyroidism and associated pathways in pregnancy and infertility: Clinical insights. *Tzu-Chi Med J*. 2020 Apr;32(4):312–7.
31. Chaudhary V, Bano S. Thyroid ultrasound. *Indian J Endocrinol Metab*. 2013 Mar;17(2):219–27.
32. Ushakov AV. Thyroid ultrasound pattern in primary hypothyroidism is similar to Graves' disease: a report of three cases. *J Med Life*. 2024 Jan;17(1):116–22.
33. Joshi JV, Bhandarkar SD, Chadha M, Balaiah D, Shah R. Menstrual irregularities and lactation failure may precede thyroid dysfunction or goitre. *J Postgrad Med*. 1993 Jul-Sep;39(3):137–41.
34. Feldthusen AD, Pedersen PL, Larsen J, Toft Kristensen T, Ellervik C, Kvetny J. Impaired Fertility Associated with Subclinical Hypothyroidism and Thyroid Autoimmunity: The Danish General Suburban Population Study. *J Pregnancy*. 2015 Aug; 2015(9):132718
35. Lincoln SR, Ke RW, Kutteh WH. Screening for hypothyroidism in infertile women. *J Reprod Med*. 1999 May;44(5):455–7.
36. Chen J, Wu S, Wang M, Zhang H, Cui M. A review of autoimmunity and immune profiles in patients with primary ovarian insufficiency. *Medicine (Baltimore)*. 2022 Dec;101(51):e32500.
37. European Society for Human Reproduction and Embryology (ESHRE) Guideline Group on POI, Webber L, Davies M, Anderson R, Bartlett J, Braat D, et al. ESHRE Guideline: management of women with premature ovarian insufficiency. *Hum Reprod Oxf Engl*. 2016 May;31(5):926–37.
38. Long WN. Abnormal Vaginal Bleeding. In: Walker HK, Hall WD, Hurst JW, editors. *Clinical Methods: The History, Physical, and Laboratory Examinations* [Internet]. 3rd ed. Boston: Butterworths; 1990 [cited 2024 May 28]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK282/>
39. Alexander EK, Pearce EN, Brent GA, Brown RS, Chen H, Dosiou C, et al. 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and the Postpartum. *Thyroid Off J Am Thyroid Assoc*. 2017 Mar;27(3):315–89.
40. Chen D bao, Zheng J. Regulation of Placental Angiogenesis. *Microcirc N Y N* 1994. 2014 Jan;21(1):15–25.
41. Colicchia M, Campagnolo L, Baldini E, Ulisse S, Valensise H, Moretti C. Molecular basis of thyrotropin and thyroid hormone action during implantation and early development. *Hum Reprod Update*. 2014 Jun;20(6):884–904.
42. Duntas LH. Nutrition and thyroid disease. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2023 Dec;30(6):324–9.
43. Babiker A, Alawi A, Al Atawi M, Al Alwan I. The role of micronutrients in thyroid dysfunction. *Sudan J Paediatr*. 2020 May;20(1):13–9.

44. Köhrle J. Selenium, Iodine and Iron—Essential Trace Elements for Thyroid Hormone Synthesis and Metabolism. *Int J Mol Sci.* 2023 Feb 8;24(4):3393.
45. Cheryl: Thyroid disease and diet—Nutrition plays... - Google Scholar [Internet]. [cited 2024 May 29]. Available from: [https://scholar.google.com/scholar\\_lookup?journal=Today's+Diet&title=Thyroid+disease+and+diet%E2%80%94nutrition+plays+a+part+in+maintaining+thyroid+health&author=C+Harris&volume=14&publication\\_year=2012&pages=40&](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=Today's+Diet&title=Thyroid+disease+and+diet%E2%80%94nutrition+plays+a+part+in+maintaining+thyroid+health&author=C+Harris&volume=14&publication_year=2012&pages=40&)
46. Toulis KA, Anastasilakis AD, Tzellos TG, Goulis DG, Kouvelas D. Selenium supplementation in the treatment of Hashimoto's thyroiditis: a systematic review and a meta-analysis. *Thyroid Off J Am Thyroid Assoc.* 2010 Oct;20(10):1163–73.
47. Office of Dietary Supplements - Iron [Internet]. [cited 2024 May 29]. Available from: <https://ods.od.nih.gov/factsheets/Iron-HealthProfessional/>
48. Messina M, Redmond G. Effects of soy protein and soybean isoflavones on thyroid function in healthy adults and hypothyroid patients: a review of the relevant literature. *Thyroid Off J Am Thyroid Assoc.* 2006 Mar;16(3):249–58.
49. Odhaib SA, Mansour AA, Haddad NS. How Biotin Induces Misleading Results in Thyroid Bioassays: Case Series. *Cureus.* 2019 May;11(5):e4727.
50. Patil N, Rehman A, Anastasopoulou C, Jialal I. Hypothyroidism. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 [cited 2024 May 30]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK519536/>
51. Maraka S, Ospina NMS, Mastorakos G, O'Keeffe DT. Subclinical Hypothyroidism in Women Planning Conception and During Pregnancy: Who Should Be Treated and How? *J Endocr Soc.* 2018 Jun;2(6):533.
52. Kravets I. Hyperthyroidism: Diagnosis and Treatment. *Am Fam Physician.* 2016 Mar;93(5):363–70.
53. Fertility Treatments for Females | NICHD - Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development [Internet]. 2017 [cited 2024 May 30]. Available from: <https://www.nichd.nih.gov/health/topics/infertility/conditioninfo/treatments/treatments-women>
54. Mbi Feh MK, Patel P, Wadhwa R. Clomiphene. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 [cited 2024 May 30]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559292/>
55. Adashi EY. Clomiphene citrate: mechanism(s) and site(s) of action--a hypothesis revisited. *Fertil Steril.* 1984 Sep;42(3):331–44.
56. Pajai S, Potdar J, Gopal U, Banait T. A Review on the Use of Letrozole in Female and Male Infertility. *Cureus.* 2022 Nov;14(11):e31291.

57. Thyroid function in pregnancy: what is normal? - PubMed [Internet]. [cited 2024 May 31]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25829408/>

58. Petca A, Dimcea DAM, Dumitraşcu MC, Şandru F, Mehedinţu C, Petca RC. Management of Hyperthyroidism during Pregnancy: A Systematic Literature Review. J Clin Med. 2023 Feb;12(5):1811.

## 11. Životopis

Rođena sam 4. travnja 2000. godine u Zagrebu, gdje sam završila Osnovnu školu Mate Lovraka. Srednjoškolsko obrazovanje nastavila sam u 15. gimnaziji (MIOC) u Zagrebu, pohađajući matematički smjer. Akademske godine 2018./2019. započela sam studij na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu. Tijekom studija aktivno sudjelujem na znanstvenim simpozijima i konferencijama. Godine 2022. sudjelovala sam na Drugom Hrvatskom studentskom simpoziju o bioetici (HSSB) s prikazom slučaja pod naslovom "Maligna bolest, ili nešto drugo?". Godine 2023. bila sam aktivni sudionik na Hrvatskom studentskom simpoziju (CROSS 18), gdje sam predstavila prikaz slučaja "Uncovering the Connection Between Stress and Cancer: A Case Report". Osim sudjelovanja na simpozijima, pohađala sam edukaciju u organizaciji udruge StePP pod nazivom "Oživljavanje u izvanbolničkoj hitnoj". Tijekom studija dodatno sam usavršavala svoje jezične vještine te sam 2019. godine stekla C1 certifikat iz engleskog jezika, a 2024. godine B1 certifikat iz njemačkog jezika. U slobodno vrijeme treniram Crossfit i provodim vrijeme u Maksimirskoj šumi.